

Vitenskapelige sannheter og andre sannsynligheter

Bjørn Hofmann

Seksjon for medisinsk etikk

Vitenskapelig sannhet og usikkerhet

- Hvordan presenteres vitenskapelige sannheter?
- Hva er sannhet?
- Sannhetens svøpe: fra kausalitet til assosiasjon
- Usikkerhetens mangfold
- Sannhetens og sannsynlighetens parametere (Hva presenteres som sannheter og sannsynligheter?)

Presentasjon av forskningsresultater

- a) brystkreftscreening reduserte antall dødsfall med 1100-1200 personer i en 10 års periode,
 - b) dødeligheten av brystkreft sank med 29% i samme periode
 - c) den totale risiko for å dø av brystkreft ble redusert fra fem til fire prosent. (ref. National Board of Health 1997; 2001)
-
- 1. Mammografiscreening reduserer BK-dødeligheten med mellom 6% og 27%
 - 2. "Mammografiscreening påvirker ikke totaldødeligheten for kvinner som screenes"
 - 3. Mammografiscreening reduserer totaldødeligheten med 2% (0,96-1,00) (Sverige) (SMM 2002)

Presentasjon og tolkning av forskningsresultater

- Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S):
Forebygging av ytterligere hjerte- og karsykdom blant personer med koronarsykdom og forhøyet kolesterolnivå:
 - Reduksjon i totaldødelighet: 11,5% vs. 8,2%
=29%
 - ARR = 3,3%
 - NNT = 30 (feilmargin 20 - 64)
 - 100 pasienter måtte følges i 5,5 år
 - Uten behandling overlever 89, med behandling 92
 - Behandling forebygger tre av 11 forventede dødsfall

Hvordan avgjøre hva som er sant?

- Dersom forskningsresultater spriker?
- Dersom det er uenighet om korrekt metode?
- Dersom det er uenighet om hvilke endepunkter som er viktigst:
 - For eksempel livslengde versus livskvalitet
 - Reduksjon i svulststørrelse versus overlevelse

Hva er sannhet?

Sann vitenskapelig kunnskap:

- **Kunnskap er sann begrunnbar oppfatning**

1. Korrespondanse

2. Koherens: oppfatningene henger sammen

3. Konsensus

Hva er ”riktig sannhet”?

Vitenskapelig kunnskap

Sannhet:

1. Korrespondanse: Overensstemmelse med virkeligheten

Problem:

- Hva er den virkelige virkeligheten (og hvordan kan vi vite noe om den)?
- Teori og observasjoner er begge oppfatninger

2. Koherens: oppfatningene henger sammen

Problem: eventyr er koherente

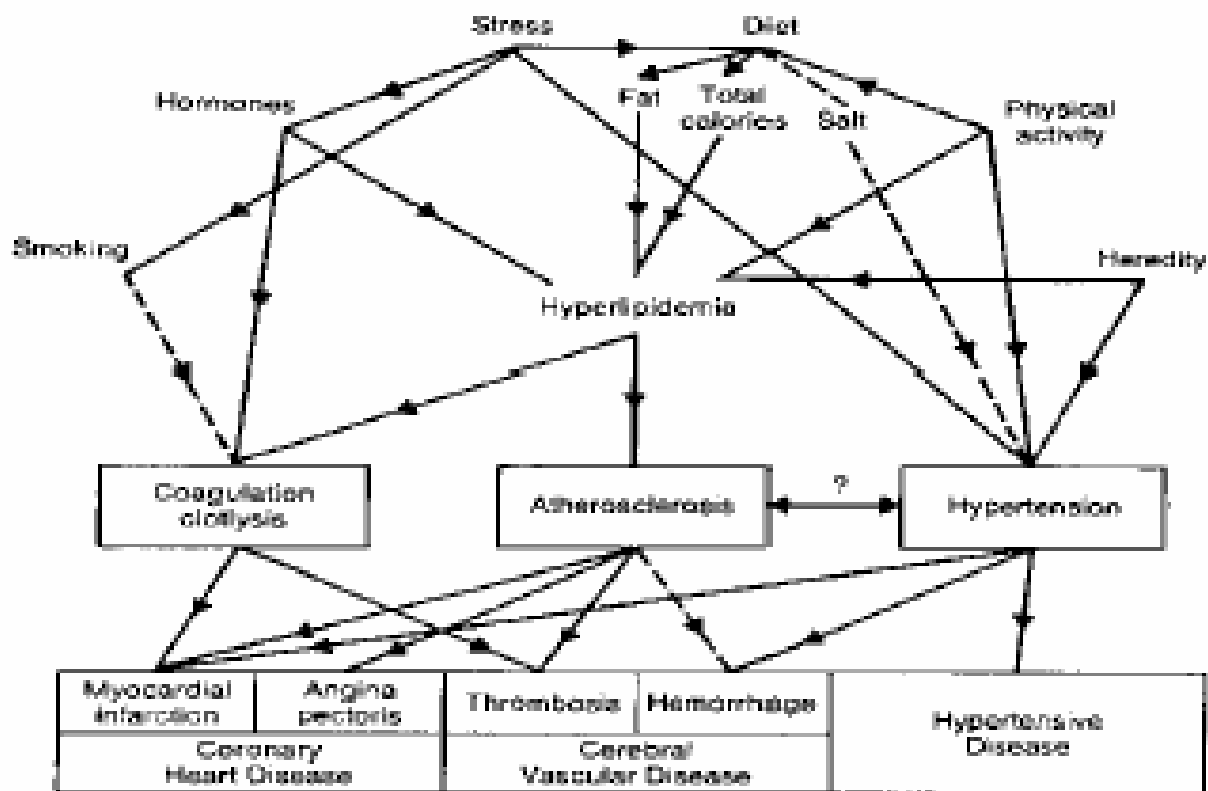
3. Konsensus

Problem: relativisme

Kausalitetens problem

- (Mono)kausalitet: Hvis og bare hvis A, så B
 - Nødvendige og tilstrekkelige betingelser
 - Determinisme
- Sterk sammenheng mellom årsak og virkning
 - Henle-Kochs kriterier
- Sammenheng
 - Bradford Hills kriterier
- Assosiasjon
 - Løs sammenheng
 - Multikausalt

Kausalt nett for viktige kardiovaskulære sykdommer



(Kilde: Stallones, R.A. (1966). Prospective epidemiologic studies of cerebrovascular disease. *Public Health Monograph No. 76*, Washington, DC: U.S. Government Printing Office. p. 53.)

Usikkerhetens svøpe

- Risiko
 - Kjente utfall, og kjente sannsynligheter
 - Sannsynligheten for at Eva, som har forhøyet kolesterolnivå, skal få MI er 17% (10år)
- Prinsipiell usikkerhet
 - Kjente utfall, ukjent sannsynlighet
 - Vi vet lite om Evas familie (far og onkel hadde "noe med hjertet")
- Uvitenhet
 - Det finnes mulige utfall, som vi ikke kjenner
 - Eva kan slutte å gå tur med hunden som følge av kolesterolsenkende medikamenter
- Ubestembarhet
 - Oppfatninger og målsettinger avhenger av hvordan vi klassifiserer fenomener
 - Høyt/lavt blodtrykk, høyt/lavt kolesterol, livsstilens betydning

Usikkerhetens svøpe

- Dersom vi
 - reduserer prinsipiell usikkerhet til risiko,
 - ikke tar hensyn til uvitenhet
 - ikke er klar over ubestembarhetens begrensninger,så mister vi perspektivet for våre ”sannheter” av syne!

Sannhetens praktiske utfordring

- Hva er vitenskapelig sant i møte med den enkelte pasient?
 - Hvordan forholde generell kunnskap til enkelttilfeller?
 - Hvordan forholder den vitenskapelige sannhet seg til den enkelte pasients subjektive sannhet? (Bakeren som sluttet å røyke, men som begynte å spise av sine kaker).
 - Hvordan forholder den vitenskapelige sannhet seg til den enkeltes eksistensielle oppfatning?
 - ”Hvordan skal jeg vurdere at jeg har 17% risiko for å få MI?”

Endepunktene sannheter

- Myke endepunkter:
 - Blodtrykk
 - Kolesterolnivå
 - Svulststørrelse
- Harde endepunkter
 - Overlevelse
 - Sykelighet
 - Funksjonell status
 - (Livskvalitet)

Diagnostikkens sannheter

- **Teknisk nøyaktighet:** bildeoppløsning for et ultralydapparat
- **Diagnostisk nøyaktighet:** større treffsikkerhet for å diagnostisere kreft i skjoldbruskkjertelen
- **Diagnostisk ytelse:** flere tilfeller får riktig diagnose
- **Terapeutisk ytelse:** tiltaket får terapeutiske konsekvenser
- **Utbytte for pasient:** overlevelse, funksjon

1. Effektstudier

Effektstudier	Relativ risiko, RR	Absolutt risiko-reduksjon, Behandlings-gevinst ARR	Relativ risiko-reduksjon, RRR RRR=1-RR	Numbers needed to treat, NNT
Antall døde				
Kontrollgruppen: 2%	= 1%/2%	= 2% - 1%	= (2%-1%)/2%	= 1/ARR
Intervensjonsgruppen: 1%	= 0,5	= 1%	= 0,5 = 50 %	= 100
Kontrollgruppen:20%	=15%/20%	= 20% - 15%	=(20%-15%)/20%	= 1/ARR
Intervensjonsgruppen: 15%	= 0,75	= 5%	= 0,25 = 25 %	= 20

2. Årsaks- og prognosestudier

	Syk (Kasus)	Frisk (Kontroll)
Eksponert	a	b
Ikke eksponert	c	d

Kohorteundersøkelse (prospektivt):

Vannrett: Relativ risiko, **RR** = $[a/(a+b)]/[c/(c+d)]$

Kasus-kontrollundersøkelse (retrospektivt):

Loddrett: Odds ratio, **OR** = $a/c : b/d = ad/bc$

3. Diagnostiske studier

pasienten er:	Syk	Ikke syk
Testen viser		
Positivt utslag	a	b
Negativt utslag	c	d

Sann positiv: a
Falsk positiv: b

Falsk negativ: c
Sann negativ: d

Avhengig av testen:

Sensitivitet, andelen syke som viser positiv resultat, det vil si hvor god testen er til å fange opp alle som er syke: **Sensitivitet = $a/(a+c)$**

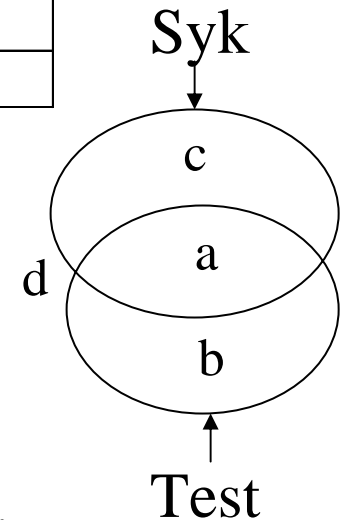
Spesifisitet, andelen friske som viser negativt resultat, det vil si hvor god testen er til å ekskludere friske: **Spesifisitet = $d/(b+d)$**

Avhengig av testen og av forekomsten:

Positiv prediktiv verdi: testens utslagskraft med hensyn på sykdom:

$$\text{PPV} = a/(a+b)$$

Negativ prediktiv verdi: testens evne til å vise et sant negativt resultat: **NPV = $d/(c + d)$**



3. Diagnostiske studier

Gitt en diagnostisk test med en sensitivitet på 90 prosent og en spesifisitet på 89 prosent:

	Positiv test	Negativ test	Sum
Syk	90	10	100
Frisk	100	800	900
Sum	190	810	1000

Tabell 1 En gitt diagnostisk test brukt på 1000 personer, prevalens 10%.

Dette gir en **PPV på 47,4%** og en **NPV på 98,8%** (fra tabell 1).

Det betyr at omtrent halvparten av de som har en positiv test fanges opp i undersøkelsen, mens nesten alle av de som har en negativ test er friske. Prevalensen i denne befolkningen er 10 %.

	Positiv test	Negativ test	Sum
Syk	100	11	111
Frisk	1099	8790	9889
Sum	1199	8801	10000

Tabell 2 Samme test brukt på 10000 personer, prevalens 1,1 %.

Nå er **PPV på 8,3%**, mens **NPV er på 99,9%**.

Det betyr at langt færre av de som får en positiv test rent faktisk har sykdommen. Med andre ord får vi bare en falsk negativ i tillegg, men vi får langt flere falsk positive (elleve ganger så mange).

Antall som må behandles

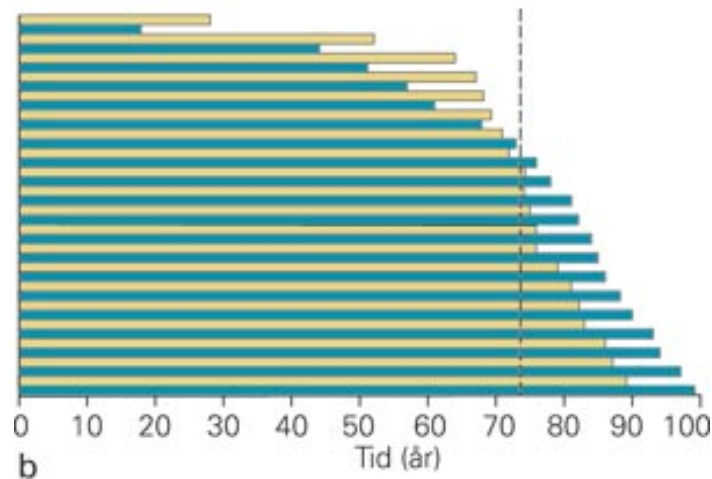
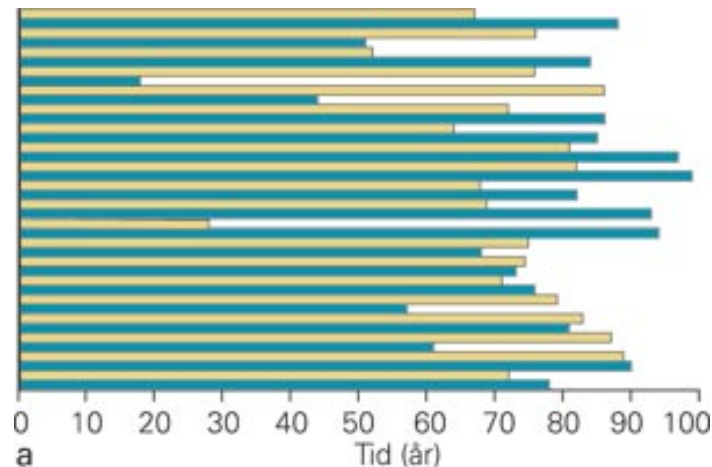
(kronisk sykdom)

”Numbers Needed to Cheat”

a) Levetid for 20 pasienter som fikk behandling (intervensjon) for en dødelig tilstand og 20 identiske kontrollpasienter.

b) Samme pasienter som figur 1a, men ordnet etter levetid.

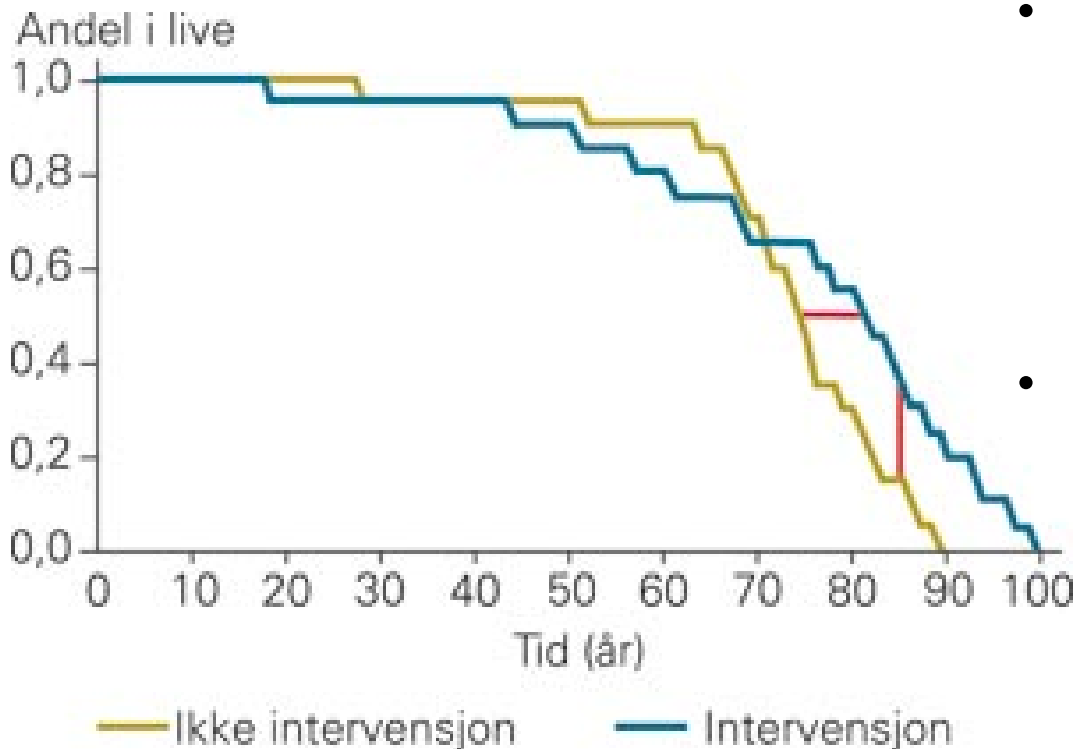
Den stiplede linjen angir et tidspunkt der det er ett dødsfall mindre i intervensjonsgruppen enn i kontrollgruppen



Ikke intervensjon Intervensjon

Fra figur b) ser vi at behandlingen fremskynder døden for dem som dør tidlig i studieforløpet (dette kan f.eks. skyldes bivirkninger), mens den senere i forløpet utsetter døden. I gjennomsnitt lever de behandlede pasientene noe lenger enn de ubehandlede.

Antall som må behandles



- Samme data som i figur b fremstilt som en overlevelsesanalyse med levetid på x-aksen og andel overlevende på y-aksen.
- Vertikal rød linje gir et visuelt bilde av hvordan absolutt risikoreduksjon (ARR), relativ risikoreduksjon (RRR) og antall som må behandles (number needed to treat, NNT) fremkommer.
- Den horisontale røde linjen er lagt inn ved 50 % for å gi et bilde av hvordan man kommer frem til forskjell i median levetid

Ulike fortolkninger av begrepet antall som må behandles (number needed to treat, NNT)

- En vanlig tolking av NNT: Man skal behandle 17 pasienter i ti år for å unngå ett dødsfall
- En mer korrekt tolking av NNT: Man skal i gjennomsnitt behandle 17 pasienter i ti år for å observere ett dødsfall mindre på tiårsdagen fra behandlingsstart
- Et eksempel på en gjengivelse av NNT hvor utgangsrisiko er tatt med: Man skal i gjennomsnitt behandle 17 pasienter i ti år for å observere ett dødsfall mindre på tiårsdagen fra behandlingsstart for pasienter som ubehandlet har en utgangsrisiko svarende til at sju av 17 pasienter er døde etter ti år dersom de ikke får behandling

Kontrollspørsmål når intervensjonseffekter er angitt som antall som må behandles (number needed to treat, NNT)

- Påvirker intervensjonen én eller flere hendelser (endepunkter)?
- Hvilken hendelse er NNT beregnet for?
- På hvilket tidspunkt er NNT beregnet?
- Angis det hva NNT er på andre tidspunkter?
- Er konfidensintervallet for NNT korrekt beregnet når konfidensintervallet for absolutt risikoreduksjon inneholder null?
- Er NNT tolket som uttrykk for andel som har nytte av intervensjonen?
- Er det angitt NNT for ulike risikogrupper?
- Er NNT benyttet til å beregne kostnad per unngått hendelse?

Poeng (NNT)

- Antall pasienter som må behandles (number needed to treat; NNT) fanger ikke opp tidsdimensjonen i kliniske studier
- NNT kan gi inntrykk av at uønskede sykdomshendelser unngås helt med behandling, mens de i realiteten blir utsatt i tid
- Begrepet bør brukes og tolkes med varsomhet

Konklusjon

- Bastante påstander om at noe er vitenskapelig sant er alltid falske!
- Sannhetspretensjonen er problematisk:
 - Sannhet (kunnskapsteoretisk)
 - Kausalitet
 - Usikkerhet
 - Endepunktsforståelser
 - Presentasjon (verdiladede fremstillinger av forskningsresultater)

Addendum

- Bias
- Validitet
 - Høy intern validitet (selektert gruppe)
 - Lav ekstern validitet (er gruppen representativ?)
- Grenser:
 - Signifikansnivå (Hvorfor 95% ?)
 - Δ (delta) ved likeverdighetsanalyser (non-inferior)